



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases: Considerações a propósito de 4 casos clínicos.

Joana Cristina Carvalho de Sousa Varela

JULHO'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases: Considerações a propósito de 4 casos clínicos.

Joana Cristina Carvalho de Sousa Varela

Orientado por:

Dr^a Patrícia Janeiro

JULHO'2020

RESUMO

A Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases (MADD), também designada Acidúria Glutárica Tipo II, é uma doença hereditária do metabolismo, resultante de um défice enzimático que afeta sobretudo a β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos.

É causada por mutações que levam à deficiência da flavoproteína transportadora de eletrões (ETF) ou da sua desidrogenase (ETFDH). A transmissão é autossómica recessiva e os genes envolvidos são o ETFDH, o ETFA ou o ETFB.

Ocorre acumulação de metabolitos tóxicos e falência da produção de energia a partir de ácidos gordos durante períodos de jejum, sobretudo a nível do músculo esquelético e do coração. O fenótipo clínico é heterogéneo e pode classificar-se em 3 grupos consoante o início e gravidade das manifestações. A apresentação pode incluir hipotonia, fraqueza muscular e rabdomiólise, ou apenas episódios de descompensação metabólica aguda. As complicações da doença incluem a esteatose hepática, cardiomiopatia, arritmias cardíacas, falência multissistémica e morte súbita.

A MADD é uma das doenças incluídas no programa de rastreio metabólico neonatal alargado português, podendo ser diagnosticada precocemente.

Este artigo relata quatro casos clínicos da Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases, acompanhado de uma pequena revisão teórica e descrição dos diversos cursos clínicos, tratamento e seguimento aconselhado.

São ainda discutidos tópicos de relevo, como o aconselhamento familiar que deve ser realizado nestes casos, a incerteza do prognóstico e curso da doença e a ocorrência de morte súbita, salientando-se a importância de investir no estudo mais aprofundado sobre a doença.

PALAVRAS-CHAVE: Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases, β -oxidação dos ácidos gordos, descompensação metabólica, arritmias cardíacas, morte súbita.

ABSTRACT

Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MADD), also called Glutaric Aciduria Type II, is an inherited metabolic disease, resulting from an enzyme deficit that affects mainly the mitochondrial β -oxidation of fatty acids.

MADD is caused by mutations in electron-transfer flavoprotein (ETF), or electron-transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH). It is an autosomal recessive disease caused by mutations in the ETFDH, ETFA or ETFB genes.

There is an accumulation of toxic metabolites and a lack of energy production from fats during periods of fasting, mostly at the level of skeletal muscle and heart. The clinical phenomenon is heterogeneous and can be classified into 3 groups according to the onset and severity of the manifestations. The symptoms may consist of hypotonia, muscle weakness and rhabdomyolysis or episodes of acute metabolic decompensation. Among the several complications are included hepatic steatosis, cardiomyopathy, cardiac arrhythmias, multisystemic failure and sudden death.

MADD is one of the diseases comprised in the Portuguese Expanded Newborn Screening, enabling its early diagnosis.

This article reports four clinical cases of Multiple Deficiency of Acyl-CoA Dehydrogenases, accompanied by a short theoretical review and description of the different clinical courses, treatment and recommended follow-up.

Other relevant topics are also discussed, such as the significance of family counselling in these cases, the uncertainty of the prognosis and course of the disease, and the occurrence of sudden death, while stressing the importance of investment in a more in-depth study of the disease.

Key words: Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency, fatty acids β -oxidation, metabolic decompensation, cardiac arrhythmias and sudden death.

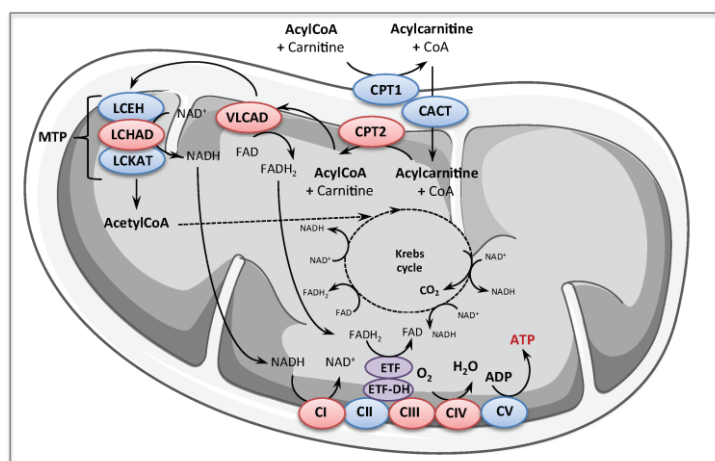
Índice

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	6
INTRODUÇÃO	7
CASO CLÍNICO 1	12
CASO CLÍNICO 2	15
CASO CLÍNICO 3	18
CASO CLÍNICO 4	23
DISCUSSÃO	27
Revisão do Curso Clínico da MADD: Um olhar sobre os Casos Clínicos.....	27
Variabilidade do curso clínico da MADD: perspectiva bioquímica e genética	31
Morte súbita na Acidúria Glutárica II	32
Tratamento e Seguimento da MADD.....	33
CONCLUSÃO	35
AGRADECIMENTOS.....	36
BIBLIOGRAFIA	37

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CK	Creatina quinase
ECG	Eletrocardiograma
ETF	Flavoproteína transportadora de elétrons
FAD	Dinucleótido da flavina adenina
GGT	Gamaglutamiltransferase
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
LDH	Lactato desidrogenase
MADD	Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases
UCIN	Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais
VET	Valor energético total
VR	Valores de Referência

A Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases (MADD), também designada Acidúria Glutárica Tipo II (GA II), é uma doença hereditária do metabolismo com transmissão autossômica recessiva, resultante de um déficit enzimático que afeta a β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, a oxidação dos aminoácidos de cadeia ramificada e de glutaril-CoA na via metabólica da lisina, triptofano e hidroxilisina ^[1, 2]. Esta patologia é causada por uma deficiência na flavoproteína transportadora de elétrons (ETF), codificada pelos genes ETFA e ETFB, ou na sua desidrogenase (ETF-ubiquinona oxodoredutase, ETF-QO), codificada pelo gene ETFDH ^[5]. Este complexo mitocondrial ETF/ETF-QO está envolvido na transferência de elétrons de várias Acil-CoA desidrogenases, após redução do dinucleótido da flavina adenina (FAD) a FAD H₂- primeira etapa da β -oxidação-, até à cadeia respiratória ^[6]. A proteína ETF localiza-se na matriz mitocondrial e aceita os elétrons das diversas Acil-CoA, transferindo-os de seguida para a proteína ETF-QO, ao nível da membrana mitocondrial ^[7, 8]. Ocorre, assim, deficiência em múltiplas Acil-CoA



The diagram illustrates the Citric Acid Cycle, showing the conversion of Acetyl-CoA to 3-Hydroxyacyl-CoA through the Citrate Shuttle. The cycle is divided into two main stages: the Citrate Shuttle and the Citrate Cycle.

Citrate Shuttle:

- Acetyl-CoA** (Structure: $\text{R}-\text{C}(\text{H})_2-\text{C}(=\text{O})-\text{SCoA}$) is converted to **3-Ketoacyl-CoA Thiolase** (Structure: $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{SCoA}$) by the enzyme **3-Ketoacyl-CoA Thiolase** (MCKAT).
- 3-Ketoacyl-CoA** is converted to **2-Enoyl-CoA** (Structure: $\text{R}-\text{C}(\text{H})=\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{SCoA}$) by the enzyme **2-Enoyl-CoA Hydratase**, releasing H_2O .
- 2-Enoyl-CoA** is converted to **3-Hydroxyacyl-CoA** (Structure: $\text{R}-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{SCoA}$) by the enzyme **3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase** (LCHAD, M/SCHAD), using NAD^+ as a cofactor and producing NADH .

Citrate Cycle:

- 3-Hydroxyacyl-CoA** is converted to **Acetyl-CoA** by the enzyme **Acetyl-CoA Dehydrogenase** (VLCAD, LCAD, MCAD, SCAD), using **ETF** (Electron Transfer Flavoprotein) as a cofactor and producing **FADH₂**.
- FADH₂** is converted back to **ETF** by the enzyme **ETF Dehydrogenase**.

7

desidrogenases que utilizam a ETF como um aceitador de elétrons durante a espiral de reações da β -oxidação, incluindo as Acil-CoA desidrogenases de cadeia curta, média e longa [5].

Durante o jejum prolongado, a β -oxidação dos ácidos gordos é responsável pelo suprimento de 80-90% das necessidades energéticas celulares. Enquanto isto acontece para todos os órgãos nos períodos longos de jejum, o coração e o músculo esquelético dependem sempre da oxidação dos ácidos gordos de cadeia longa e não apenas durante esses períodos [8, 9]. Este processo metabólico mitocondrial é essencial, particularmente nos recém-nascidos, cujas reservas de glicogénio são limitadas. Assim, o defeito metabólico no complexo mitocondrial EFT/EFT-QO vai levar à biossíntese insuficiente de ATP, acumulação excessiva de lípidos nos diferentes órgãos e à gliconeogénese insuficiente [1].

A MADD representa um dos erros mais graves da β -oxidação dos ácidos gordos. O fenótipo clínico da doença é heterogéneo e pode classificar-se em 3 grupos: forma neonatal com anomalias congénitas (tipo 1), forma neonatal sem anomalias congénitas (tipo 2) e forma ligeira/moderada tardia (tipo 3) [1]. É causada sobretudo por mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas, sendo que mutações nos genes ETFA e ETFB (truncadas ou nonsense) resultam geralmente num fenótipo severo (tipo 1 ou 2), enquanto mutações no ETFDH e mutações missense estão mais associadas a formas tardias da doença (tipo 3) [5].

A doença pode manifestar-se clinicamente por hipotonia, fraqueza muscular, miopatia de armazenamento lipídico, vômitos, letargia, coma, cardiomiopatia, incluindo arritmias e perturbações da condução elétrica, cheiro a “pés suados” - devido à acumulação de ácido isovalérico -, hipoglicémia não cetótica, acidose metabólica, hepatomegalia, encefalopatia e síndrome de Reye like (hipoglicémia, hepatite, hiperamoniémia) [1, 5, 6, 10, 11, 12]. As descompensações da doença podem ser desencadeadas por situações de stress metabólico como jejum, infeção, vômitos, exercício físico e dieta rica em gordura [9].

A apresentação clínica do tipo 1- forma neonatal com anomalias congénitas- é severa e pode ocorrer morte no período neonatal. A clínica inicia-se nos primeiros dias de vida, podendo o recém-nascido apresentar-se com acidose metabólica, hipoglicemia não cetótica, hiperamoniémia, encefalopatia, hipotonia, cardiomiopatia grave - pode ser de rápida progressão e fatal - e malformações congénitas. A descompensação aguda pode levar a falência multissistémica. As malformações congénitas podem incluir displasia renal, quistos renais, anomalias faciais - macrocrania, fonte proeminente, hipoplasia andar médio da face, hipertelorismo, baixa implantação das orelhas -, anormalidades cranioencefálicas - agenesia

do vérmis cerebeloso, hipoplasia dos lobos temporais e displasia focal do córtex cerebral -, anomalias do arco do pé e hipospadias ^[11].

O tipo 2, apesar de não estar associado às malformações congénitas, apresenta-se de forma semelhante ao anterior. Pode ocorrer descompensação metabólica severa com falência renal, cardíaca e miopatia esquelética. A resposta à terapêutica nestas 2 formas é baixa, sendo o prognóstico reservado ^[12].

A forma ligeira/ moderada, tipo 3, tem início nos primeiros meses de vida ou apenas em idades mais tardias. A clínica tende a ser mais ligeira e é altamente variada. Estes doentes respondem melhor à terapêutica com Riboflavina. As crianças podem apresentar episódios intermitentes semelhantes à síndrome de vômitos cíclicos, desidratação e hipoglicémia, mas as acidoses metabólicas ocorrem menos frequentemente. Durante os intervalos destes episódios podem ser completamente assintomáticos. É mais comum o fenótipo miopático, sendo a fraqueza muscular e a rabdomiólise achados comuns. A hepatomegalia também pode ser evidenciada em alguns destes casos ^[11].

A deficiência de riboflavina é uma doença que pode mimetizar clínica e bioquimicamente a MADD, uma vez que a riboflavina é o precursor da FAD e mononucleotido de flavina, sendo estes cofatores essenciais de numerosas desidrogenases envolvidas na β -oxidação. É, assim, necessário considerar esta doença no diagnóstico diferencial ^[12,13].

Apesar da MADD poder ser detetada no rastreio metabólico neonatal alargado, verificou-se que os recém-nascidos que são identificados e em que ocorre implementação de medidas terapêuticas adequadas na fase inicial da doença, em alguns casos, desenvolvem eventos ameaçadores à vida, como falência orgânica, descompensações metabólicas e morte súbita. Suspeita-se que a causa de morte súbita possa estar associada ao envolvimento cardíaco e a arritmias ventriculares severas. Os mecanismos sugeridos são o suprimento bioenergético insuficiente ao coração e os efeitos pró-arritmogénicos dos metabolitos lipídicos acumulados ^[7,9].

A MADD está incluída nas doenças pesquisadas no rastreio metabólico neonatal. Quando o resultado deste rastreio é sugestivo de MADD, deve ser confirmado através de um conjunto de exames complementares. As manifestações bioquímicas da MADD incluem produção deficiente de substratos de energia (corpos cetónicos), acumulação de ácidos gordos

livres e também de intermediários tóxicos de Acil-CoA a montante do bloqueio enzimático, sendo estes últimos convertidos nas correspondentes acilcarnitinas e acilglicinas (mecanismo de desintoxicação) com depleção secundária de L-carnitina [8].

Assim, o diagnóstico de MADD pode ser sugerido por uma combinação de achados que incluem hipoglicemia hipocetótica, acidose metabólica com anion gap aumentado, hiperamoniemia, aumento das transaminases séricas e aumento do tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial [11].

Para além destes, irá evidenciar-se aumento dos ácidos gordos livres no sangue (na forma grave elevam-se todos de C6 a C18 enquanto na forma moderada apenas C10:1 e C12:1), aumento das acilcarnitinas plasmáticas (C4:0, C5:0, isovaleril, 2-metilbutiril) e deficiência secundária de carnitina. Nas análises à urina verifica-se ausência de cetonúria e na cromatografia dos ácidos orgânicos urinários encontra-se aumento dos ácidos orgânicos (C5:0, C10:0, etilmalónico, glutárico e isovalérico) e alteração da excreção de acilglicinas (na forma grave há elevação das glicinas de cadeias simples e ramificada e nas formas moderadas aumento da butirilglicina, isobutirilglicina e isovalerilglicina) [5,6].

Por fim, o diagnóstico é confirmado através do estudo molecular dos genes α -EFT (cromossoma 15q23q25), β -EFT (cromossoma 19q13.3) e EFT-QO (cromossoma 4q32qter) [6,11]. Como estudo complementar, devem realizar-se exames imagiológicos ao fígado, rins, cérebro e avaliação cardiológica, de forma a clarificar a repercussão da doença nos órgãos alvo [12,14].

O tratamento da acidúria Glutárica tipo II inclui medidas dietéticas, sintomáticas e farmacológicas. A base do tratamento dietético é prevenir os períodos de jejum e assegurar o aporte de calorias suficientes nos períodos de stress metabólico para não ser necessário recorrer ao uso de ácidos gordos [3, 4]. Deve restringir-se o consumo lipídico e aumentar o de hidratos de carbono, sendo preferíveis os de absorção lenta para manter a normoglicémia- Hidratos de carbono 65-75%, proteínas 8-10% e lípidos 20-25% do aporte calórico total. As refeições devem ser de 3-3/ 4-4 horas no 1º ano de vida e a partir dos 2 anos nunca ultrapassar as 8 horas de jejum. À ceia aconselha-se o consumo de amido cru para evitar o jejum durante o sono. Em casos graves deve ponderar-se a alimentação entérica noturna contínua por sonda nasogástrica ou gastrostomia [6].

O tratamento farmacológico tem como objetivo impedir a acumulação de metabolitos tóxicos, impedindo o jejum e promovendo as vias de desintoxicação- carnitina e riboflavina (precursor da FAD). Apenas algumas formas respondem à riboflavina [6, 11, 15].

Nas descompensações metabólicas deve realizar-se correção da hipoglicémia, desequilíbrios hidro-electrolíticos e ácido-base e tratar eventual infeção [6, 11].

As crianças com MADD devem ser seguidas periodicamente (mensal se <1 ano e trimestral se >1 ano) em consultas de Doenças Metabólicas. Nas consultas é essencial avaliar a existência de intercorrências desde a última avaliação, presença de sintomas, avaliar os parâmetros de somatometria, desenvolvimento psicomotor e realizar o exame neurológico. A revisão dietética e terapêutica deve ser realizada em todas as consultas. Os parâmetros laboratoriais que devem ser analisados são o CK, CK-mb, Troponina, NT-pro-BNP, AST, ALT, GGT e perfil de acilcarnitinas. O valor destes marcadores para monitorização da doença a longo prazo é duvidoso [9]. A avaliação cardiológica deve realizar-se anualmente (ECG) [6].

O prognóstico da doença depende da forma clínica de apresentação, da mutação, precocidade do diagnóstico e abordagem terapêutica adequada, tendo a forma neonatal um pior prognóstico, não sobrevivendo a maioria para além dos primeiros meses de vida [11].

CASO CLÍNICO 1

V.M.S.S., sexo masculino, nascido a 28 de Agosto de 2017, 1º filho de pais não consanguíneos. A mãe, G1P1, saudável. O pai não tem antecedentes pessoais relevantes. Desconhece-se a existência de doenças de carácter heredofamiliar relevantes. A gravidez foi vigiada e sem intercorrências durante a gestação, não tendo sido detetadas alterações ecográficas, analíticas ou nos rastreios bioquímicos efetuados.

O parto foi distócico por cesariana, realizada às 40 semanas. Ao nascer, apresentou ao primeiro e quinto minutos, índice de Apgar de 10 e 10, respetivamente, não tendo sido necessárias medidas de reanimação. Relativamente à somatometria ao nascer apresentava peso de 3260g [percentil 50], 49,6 cm de comprimento [percentil 50] e 36 cm de perímetro cefálico [percentil 85]. Ocorreu uma perda ponderal máxima de 6,7% nas 2 primeiras semanas de vida. Realizou a Vacina da Hepatite B durante o internamento. Teve alta da maternidade no 3º dia de vida.

No 11º dia de vida, foi referenciado ao Centro de Referência de Doenças Metabólicas do Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), por ter sido detetada alteração do rastreio metabólico neonatal alargado (colhido ao 5º dia de vida), com suspeita de Acidúria Glutárica tipo II (MADD) versus défice de riboflavina por perfil de acilcarnitinas compatível. Este revelou valores de carnitina livre dentro dos valores de referência e aumento acilcarnitinas: C4, C6, C8, C10, C12, C14:1, C14 (vide quadro1). Ficou internado nesse dia para investigação.

VMSS encontrava-se à admissão assintomático, sem recusa alimentar ou vómitos, com boa progressão ponderal e dejeções mantidas, sob aleitamento materno exclusivo. Na observação médica à data do internamento, encontrava-se com bom estado geral, reativo à estimulação, sem sinais de dificuldade respiratória, auscultação cardiopulmonar sem alterações, sem organomegalias palpáveis, os movimentos eram harmoniosos nos 4 membros, o tónus adequado e sem clónus.

Realizou-se, inicialmente, uma avaliação analítica, na qual se destacou elevação dos biomarcadores cardíacos e lactatos. A restante avaliação, incluindo amónia, provas hepáticas, função renal, não demonstraram alterações (vide quadro 2).

Para confirmação da doença foi realizado estudo genético, que analisou os genes ETFDH, ETFB, ETFA do V.S.M.M e dos pais. O estudo do V.S.M.M revelou uma heterozigotia composta no gene ETFDH com identificação da mutação p.R41* (c.121C>T) e c35-1008T>G. Pelo estudo de segregação parental verificou-se que o pai era portador da 1ª mutação e a mãe da seguinte.

Foi realizado estudo enzimático, devido à dificuldade em encontrar a 2ª mutação do V.S.M.M inicialmente. Este revelou redução da atividade da β -oxidação em 49%. Para além disso, verificou-se no teste de sobrecarga de palmitato aumento dos níveis de acilcarnitinas C5, C12, C14 e C16, apontando estas alterações para a confirmação do diagnóstico.

O estudo complementar incluiu a realização de ecografia transfontanelar, que não demonstrou qualquer alteração; ecografia abdominal, que evidenciou ligeira hepatomegalia de contornos regulares e ecoestrutura homogênea, mas ligeira e difusamente hiperecogénica, e rins em topografia habitual, de dimensões, morfologia e ecoestrutura normais, sem outras alterações; e também eletrocardiograma e Holter 24h que não revelaram alterações.

Durante o internamento não ocorreram intercorrências. Verificou-se boa adaptação ao aleitamento materno, a presença de glicémias estáveis (88-105 mg/dL) e dejeções mantidas. Iniciou riboflavina 25mg 4 vezes por dia e introduziu Fantomalt® suplemento de hidratos de carbono em adição ao leite materno.

Pela estabilidade clínica, teve alta no 2º dia de internamento, com indicação para manter aleitamento materno exclusivo, evitar períodos de jejum superiores a 3horas, realizar riboflavina 25mg 4 vezes por dia como terapêutica em ambulatório e manter seguimento e investigação do quadro em consultas no Centro de Referência de doenças metabólicas do CHULN.

Observação em Consultas na Unidade Doenças Metabólicas

No seguimento realizado nas consultas, verificou-se que se manteve clinicamente assintomático, sem evidência de hipoglicémias e sem intercorrências. Iniciou diversificação alimentar aos 4 meses. Boa progressão dos parâmetros de somatometria (última avaliação aos 2 anos e 3 meses: 13,9kg [percentil 15-50], 89,7 cm de comprimento [percentil 50] e 17,9Kg/m² de IMC [percentil 85], com plano dietético de consumo de proteínas de 15% do VET (valor de referência 8-10% do VET), 65,2% do VET de hidratos de carbono (valor de referência 65-75% do VET) e 19,9% do VET de lípidos (valor de referência 20-25% do

VET). Verificou-se também bom desenvolvimento psicomotor. Ao exame objetivo não apresentava alterações, excepto palpação de abdómen globoso e ligeira hepatomegália.

Os estudos de perfil de acilcarnitinas foram revelando normalização dos valores de carnitina livre e valores aumentados de C5, C6, C8, C10, C12, C14, C14:1 (vide quadro 1).

Analiticamente, ao longo da evolução, detetou-se aumento pontual dos valores de CK, CK-mb, marcadores cardíacos troponina e NT-Pro-BNP. Para além disso, verificaram-se alterações pontuais dos lactatos não associadas a descompensações da doença de base. A restante avaliação, incluindo amónia, provas hepáticas e função renal, não demonstraram alterações. Na última avaliação, realizada aos 36 meses, apenas se detetaram valores alterados de biomarcadores cardíacos (vide quadro 2).

Análises Laboratoriais	1º estudo (neonatal)	Última avaliação (36 meses)	Valores de Referência
Carnitina Livre (µM)	VR	VR	<6dias: 9,13-68,45 >1 ano: 16,41-42,76
C4 (µM)	1,16	VR	<6dias: 0,00- 0,97 >1 ano: 0,07-0,51
C5 (µM)	VR	0,39	<6dias: 0,00-1,80 >1 ano: 0,04-0,25
C6 (µM)	0,48	0,23	<6dias: 0,00-0,20 >1 ano: 0,00-0,08
C8 (µM)	1,13	1,88	<6dias: 0,00-0,30 >1 ano: 0,00-0,16
C10 (µM)	1,75	2,52	<6dias: 0,00-0,44 >1 ano: 0,05-0,30
C12 (µM)	2,32	0,46	<6dias: 0,02-0,51 >1 ano: 0,03-0,13
C14 (µM)	2,48	0,22	<6dias: 0,05-0,59 >1 ano: 0,05-0,20
C14.1 (µM)	2,47	0,40	<6dias: 0,01-0,46 >1 ano: 0,03-0,14
C16.1 (µM)	VR	0,15	<6dias: 0,00-0,57 >1 ano: 0,03-0,12

Quadro 1: Evolução perfil acilcarnitinas V.M.S.S.

Fonte VR: Valores de Referência Instituto Nacional Ricardo Jorge (2020)

Análises Laboratoriais	1º Internamento	Seguimento (Mínimo-Máximo)	Última avaliação	Valores de Referência
AST (U/L)	VR	VR	VR	22-63
ALT (U/L)	VR	VR	VR	5-45
GGT (U/L)	VR	VR	VR	R.N: 13-147 >1 mês: 12-123 > 4 meses: 5-32
CK (U/L)	VR	73-192	VR (126)	5-130
CKmb (ng/mL)	6	6,4-15,9	8,4	<5
Troponina (ng/L)	56	3-33	3	<0,15
NT-pro-BNP (pg/mL)	1032	136-564	71	0-100
Amónia (µmol/L)	VR	VR	VR	R.N: 47-80 >1 mês: 15-47
Lactatos (mg/dL)	47	18-45	VR	<1 ano: 10-21 >1 ano: 7-14
LDH (U/L)	N.A	VR	VR	170-580

Quadro 2: Evolução resultados laboratoriais V.M.S.S.

Fonte VR: Kliegman, R. M., M.D. Stanton, B., St. Geme, J., Schor, N. F

(2016). Nelson Textbook of Pediatrics, 20ª ed: Elsevier.

CASO CLÍNICO 2

B.S.D., sexo feminino, nascido a 18 de Setembro de 2007, 1ª filha de pais não consanguíneos.

A mãe, G1P1, saudável. O pai não tem antecedentes pessoais relevantes. A gravidez foi vigiada e sem intercorrências durante a gestação, não tendo sido detetadas alterações ecográficas, analíticas ou nos rastreios bioquímicos efetuados.

O parto foi eutócico, realizado às 40 semanas e 5 dias no Hospital da área de residência. Ao nascer, apresentou ao primeiro e quinto minutos, índice de Apgar de 9 e 10, respetivamente, não tendo sido necessárias medidas de reanimação. Sem dados relativamente à somatometria ao nascer ou perda ponderal máxima. Realizou a Vacina da Hepatite B e BCG durante o internamento. Destaca-se a ocorrência de episódios de hipoglicémia no período neonatal precoce. Colheita do cartão Guthrie para rastreio metabólico neonatal alargado ao 6º dia de vida. Teve alta da maternidade ao 7º dia de vida.

No 15º dia de vida, foi referenciada ao Centro de referência de doenças metabólicas do CHULN pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), por ter sido detetada alteração do rastreio metabólico neonatal alargado, com suspeita de Acidúria Glutárica tipo II (MADD). Este demonstrou aumento de ácido glutárico e das acilcarnitinas de cadeia média e longa, sem alteração da carnitina livre.

Encontrava-se à admissão assintomática, com boa progressão dos parâmetros somatométricos (52 cm comprimento [percentil 85], 38,5 cm perímetro cefálico [percentil >97]), sem recusa alimentar, vómitos, icterícia, convulsões e com dejeções mantidas, sob aleitamento materno exclusivo. Na observação médica encontrava-se com bom estado geral, reativo à estimulação, sem sinais de dificuldade respiratória, auscultação cardiopulmonar sem alterações, sem organomegalias palpáveis, os movimentos eram harmoniosos nos 4 membros e o tónus adequado. Ficou internada para investigação.

Realizou-se, inicialmente, uma avaliação analítica, na qual não se verificaram alterações, incluindo enzimologia hepáticas, função renal, amónia (vide quadro 4). Não foram avaliados os valores de CK, CKmb, troponina ou NT-pro-BNP. Para estudo da doença, foi repetido o estudo enzimático de carnitinas que revelou aumento da carnitina total, carnitina livre e da acilcarnitinas (vide quadro 3); e a cromatografia dos aminoácidos e ácidos orgânicos que não evidenciou alterações significativas.

De forma a confirmar o diagnóstico, foi realizado estudo genético, que analisou o gene ETFDH, da B.S.D e dos pais. O estudo da B.S.D. revelou duas mutações detetadas em heterozigotia composta- c.34+5G>C / c.1601C>T (p.P534L), compatíveis com o diagnóstico de MADD. O resultado foi confirmado pelo estudo de segregação genética nos pais, sendo a mãe portadora da mutação c.34+5G>C em heterozigotia e o pai da mutação c.1601C>T (p.P534L) também em heterozigotia.

Como estudos complementares, foram realizadas uma ecografia transfontanelar que demonstrou a existência de quistos subependimários múltiplos bilaterais (podendo constituir uma variante do normal), espaço extra-cerebral e ventrículos com dimensões normais; ecografia abdominal que evidenciou fígado de dimensões no limite superior do normal, contornos regulares e ecoestrutura homogênea, sem outras alterações; eletrocardiograma e Holter de 24h sem alterações.

Durante o internamento não ocorreram intercorrências nem foram detetadas novas hipoglicémias. Pela estabilidade clínica teve alta, mantendo seguimento e investigação do quadro em consultas num Centro de Referência de doenças metabólicas. Foi iniciada terapêutica com riboflavina 25mg 4 vezes por dia e carnitina 50mg/Kg/dia em ambulatório.

Observação nas Consultas Unidade Doenças Metabólicas

No seguimento inicial realizado nas consultas destacou-se como única manifestação clínica da doença ligeira hipotonia axial evidenciada a partir dos 4 meses até aos 9 meses. O restante desenvolvimento psicomotor não demonstrou alterações. Não se verificou a ocorrência de novos episódios de hipoglicémias.

Iniciou diversificação alimentar aos 4 meses. Foi recomendado plano dietético específico. Ocorreu boa progressão estatura-ponderal ao longo dos 2 anos, mantendo-se sempre o peso entre o percentil 50-75 e o comprimento entre o percentil 75-90. O perímetro cefálico manteve-se sempre acima do percentil 97. Na última observação, realizada aos 2 anos a 23.09.2009, o peso era de 12 Kg (percentil >50), altura de 86,6 cm (percentil >85) e perímetro cefálico 50,7 cm (percentil >97).

Ao longo do seguimento ocorreram 2 descompensações da doença de base. Aos 14 meses ocorreu no contexto de uma Gastroenterite aguda sem acidose metabólica, mas com presença de hiperamoniémia ligeira (75µmol/L) e aumento dos lactatos (26mg/dL) sem hipoglicemia. Aos 22 meses teve episódio de vômitos e prostração e analiticamente

apresentou hiperamoniemia ligeira (76 μ mol/L), aumento das transaminases (AST 299U/L, ALT 141U/L), sem acidose metabólica ou hipoglicemia, com posterior normalização destas alterações.

Analiticamente, ao longo do seguimento, destaca-se constantes valores aumentados de CK, CKmb, troponina e LDH. Evidenciaram-se alterações ligeiras da amónia e lactatos (vide quadro 4). A restante avaliação, incluindo provas hepáticas e função renal sem alterações.

O controlo da MADD efetuado a partir do estudo de carnitinas no sangue relevou quase sempre valores aumentados de carnitina total (70,1- 150,1 μ M), carnitina livre (36,5-91 μ M) e acilcarnitinas de cadeia média e longa (33,6-107,1 μ M). O último estudo bioquímico realizado aos 23 meses revelou valores aumentados de carnitina total, carnitina livre e acilcarnitinas (vide quadro 3). É de referir, contudo, que realizou desde o início terapêutica com carnitina. À data das últimas análises, realizava carnitina 3ml, 3 vezes ao dia.

Na última avaliação realizada a 23.09.2009, aos 2 anos, apresentava-se clinicamente estável e sem intercorrências e analiticamente sobreponível ao descrito anteriormente. A 23.11.2009 (26 meses de idade) foi encontrada durante a noite inanimada, sem frequência respiratória nem cardíaca. Não foi feita autopsia.

Análises Laboratoriais	1º estudo (neonatal)	Última avaliação (23 meses)	Valores de Referência
Carnitina Livre (μ M)	63,7	74,1	29-42
Carnitina Total (μ M)	87,4	145,3	39,9-55,3
Acilcarnitinas	27,3	71,2	8,9-15,1

Quadro 3: Evolução resultados determinação enzimática Carnitina B.S.D

Fonte VR: Valores de Referência Instituto Nacional Ricardo Jorge (2020)

Análises Laboratoriais	1º Internamento	Seguimento (Mínimo-Máximo)	Última avaliação	Valores de Referência
AST (U/L)	VR	VR	VR	22-63
ALT (U/L)	VR	VR	VR	5-45
GGT (U/L)	VR	VR	VR	R.N: 13-147 >1 mês: 12-123 > 4 meses: 5-32
CK (U/L)	N.A	119-244	163	5-130
CKmb (ng/mL)	N.A	4,5-8.9	N.A	<5
Troponina (ng/L)	N.A	0,3	N.A	<0,15
NT-pro-BNP (pg/mL)	N.A	N.A	N.A	0-100
Amónia (μ mol/L)	VR	37-75	VR	R.N: 47-80 >1 mês: 15-47
Lactatos (mg/dL)	N.A	9-34	VR	<1 ano: 10-21 >1 ano: 7-14
LDH (U/L)	N.A	589-762	NA	170-580

Quadro 4: Evolução resultados laboratoriais B.S.D

Fonte VR: Kliegman, R. M., M.D. Stanton, B., St. Geme, J., Schor, N. F (2016). Nelson Textbook of Pediatrics, 20ª ed: Elsevier.

CASO CLÍNICO 3

G.L.F. sexo masculino, nascido a 3 de Junho 2017, 3º filho pais não consanguíneos.

A mãe G3P3, sem antecedentes pessoais relevantes. O pai saudável. Primeiro filho sofreu morte súbita às 36 horas de vida, em 2010. Neste contexto, foi realizada autópsia que mostrou esteatose hepática, compatível com eventual doença metabólica e investigação de galactosemia nos pais, que evidenciou resultados negativos. A segunda filha nasceu em 2013 e é saudável. Durante a gravidez desta 2ª filha foi realizado um painel genético para doenças metabólicas, que foi negativo. Destaca-se também primo paterno falecido aos 5 meses com morte súbita.

A gestação foi de 38 semanas e 6 dias, vigiada e sem intercorrências. Realizou as ecografias pré-natais que se encontravam sem alterações. Os 2 ecocardiogramas fetais realizados não revelaram cardiopatia. Em relação aos exames laboratoriais e rastreios bioquímicos efetuados, nenhum revelou alterações e a pesquisa de *Estreptococos* do grupo B no exsudado vaginal foi negativa. Não foi feito qualquer estudo no âmbito das doenças hereditárias do metabolismo durante esta gravidez.

O parto foi distócico por cesariana eletiva num hospital da área de residência. Ao nascer, apresentou ao primeiro e quinto minutos, índice de Apgar de 9 e 9, respetivamente. Relativamente à somatometria ao nascer apresentava 2780g de peso [percentil 3-10], 48.5 cm de comprimento [percentil 10-50] e 36 cm de perímetro cefálico [percentil 90].

Durante o 2º dia de vida ocorreram episódios de hipoglicemia repetidos, com valores entre 24 e 35 mg/dL, tendo sido transferido para o Serviço de Neonatologia do CHULN ao 3º dia de vida. Manteve valores de hipoglicemia após amamentação com leite adaptado com necessidade de aportes crescentes de glicose por via endovenosa. Posterior normalização da glicemia. Realizou 24 horas de alimentação entérica e, depois destas, colheu sangue em cartão Guthrie. Na avaliação analítica destaca-se valor de amónia aumentado (90µmol/L). Foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) a 04/06/2017 por instabilidade clínica e suspeita de doença metabólica.

À admissão na UCIN apresentava-se eupneico em ar ambiente, auscultação cardiopulmonar sem alterações, abdómen mole e depressível, com bordo hepático palpável a 2-3cm abaixo do rebordo costal, hipotonia global, reflexo cutâneo-plantares flexores bilateralmente e macrocrania, com fronte proeminente sem dimorfismos.

Por suspeita de doença da beta-oxidação dos ácidos gordos, realizou doseamento de acilcarnitinas, cromatografias de aminoácidos no sangue e de ácidos orgânicos na urina, cujos resultados foram compatíveis com défice múltiplo de acil-CoA desidrogenases dos ácidos gordos forma neonatal, evidenciando um valor de carnitina livre dentro do valor de referência, contudo aumento das acilcarnitinas: C4, C5DC, C6, C8, C10, C12, C14:1 e C14 (vide quadro 5).

Foi realizado estudo genético, que analisou os genes ETFDH, ETFA e ETFB do G.L.F. O estudo do G.L.F revelou a mutação p.R155G(c.463A>G) em heterozigotia do gene ETFDH. Verificou-se que esta mutação era de origem materna. Posteriormente identificou-se que o pai é portador de uma deleção em heterozigotia no gene ETFDH: c. 34_607 del (inclui os exões 2, 3, 4 e 5), tal como o G.L.F, confirmando-se o diagnóstico de MADD.

Para estudo da doença, realizaram-se ecografias transfontanelares, que revelaram a presença de quistos subependimários múltiplos bilaterais e vasculopatia lenticuloestriada; ecocardiograma com insuficiência tricúspide ligeira, sem cardiopatia estrutural; ecografia abdominal e renal com evidência de fígado de dimensões ligeiramente aumentadas, de contornos regulares e ecoestrutura homogênea admitindo-se ligeira hiperecogenicidade em provável relação com esteatose hepática, e dilatação pielocalicial esquerda (6,3mm), sem outras alterações.

Ao longo do internamento permaneceu hemodinamicamente estável, sem registo de hipoglicémias. Analiticamente no dia 6.06.2017 destaca-se valores elevados de amónia, GGT, troponina e NT-pro-BNP (vide quadro 6). No 3º dia de internamento iniciou alimentação entérica com restrição lipídica e proteica, com leite especial (Basic F+ MCtoil) e suplementação com Riboflavina. Realizou a Vacina da Hepatite B durante o internamento.

No 8º dia de internamento foi transferido para a Unidade de Doenças Metabólicas. Esteve clinicamente estável ao longo do internamento, sem intercorrências ou hipoglicemias, boa progressão ponderal, mantendo a hipotonia global. Ficou internado até dia 21.06.2017, tendo alta para domicílio com indicação para realizar riboflavina 25mg 4 vezes por dia como terapêutica em ambulatório e manter seguimento e investigação do quadro em consultas neste centro de referência.

Observação em Consultas na Unidade Doenças Metabólicas

No seguimento inicial realizado nas consultas, destacou-se como manifestações clínicas da doença ligeira hipotonia global generalizada, macrocrania e hepatomegalia, sem outras alterações ao exame objetivo. O restante desenvolvimento psicomotor não demonstrou alterações. Boa progressão dos parâmetros de somatometria. Não se verificou de novo episódios de hipoglicémias.

Entre o 1º mês de vida e os 4 meses esteve 2 vezes internado por descompensação da doença de base, tendo-se encontrado prostrado e pouco reativo, com hipotonia e com episódios de hipoglicemia (50 mg/ dL) no 2º internamento, sem acidose metabólica associada.

Aos 4 meses, internamento eletivo para entubação nasogástrica para assegurar alimentação entérica noturna contínua. Parâmetros de somatometria à data de 6,512kg de peso [percentil 50], 67,2 cm de comprimento [percentil 95] e 46 cm de perímetro cefálico [percentil >95]. Para além disso iniciou Idebenona 45 mg 1x dia, Carnitina 100mg/Kg, e alterou a dose de Riboflavina, 50 mg 4 vezes por dia.

Iniciou diversificação alimentar aos 5 meses, contudo verificou-se perda progressiva da autonomia alimentar com dependência da alimentação pastosa/líquida pela sonda nasogástrica. Destaca-se ainda ao exame objetivo melhor controlo postural e hepatomegália palpável 6 cm abaixo do bordo costal.

Aos 16 meses, realizou-se a última consulta. Mantinha-se clinicamente assintomático, sem evidências de hipoglicémias e sem mais intercorrências. Boa progressão dos parâmetros de somatometria [peso de 11,59 Kg (percentil >85), comprimento 82,5 cm (percentil >75) e perímetro cefálico 50,5 cm (percentil >95) e bom desenvolvimento psicomotor. Foi decidido em conjunto com a equipa de Cirurgia Pediátrica a colocação de PEG devido à necessidade de manter alimentação entérica continua no período noturno e pela falta de tolerância alimentar com necessidade de diversas alterações no plano alimentar e dificuldade na progressão alimentar. Ao longo deste período esteve internado diversas vezes devido a diversas infeções, por vezes com descompensação metabólica. O último foi aos 18 meses por vômitos pós-prandiais, hipoglicemia e prostração, com descompensação da doença de base com acidose metabólica (pH 7,27 e HCO₃ 17,6 mEq/L) e lactatos aumentados (87 mg/dL).

Analiticamente, ao longo do seguimento, destaca-se valores constantemente elevados nas provas hepáticas, biomarcadores cardíacos e CK. Para além disso, evidenciaram-se

alterações pontuais dos níveis de amônia e lactatos, sem relação com episódios de descompensação metabólica. As últimas análises, realizadas aos 23 meses evidenciavam alterações concordantes com as referidas anteriormente (vide quadro 6).

O controlo da MADD efetuado a partir do estudo de carnitinas no sangue relevou quase sempre valores aumentados de acilcarnitinas, contudo menos elevados que os iniciais. O último estudo de carnitinas realizado aos 22 meses revelou o valor de carnitina livre sem alterações, com o perfil acilcarnitinas evidenciando valores aumentados de C4, C5, C5DC, C6, C8, C10, C12, C14, C14:1, C16 e C16:1 (vide quadro 5).

Aos 24 meses, foi submetido a gastrostomia, no dia 04.05.2019. Verificou-se dificuldade da progressão da alimentação entérica por má tolerância, tendo sido transferido a 07.05.2019 para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, por intolerância entérica, vômitos, acidose metabólica com taquipneia e gemido. Teve diversos episódios de bradicardia com necessidade de reanimação. A 08.05.2019, ocorreram episódios de fibrilhação ventricular seguido de assistolia não revertida com manobras de reanimação, tendo vindo a falecer.

Análises Laboratoriais	1º estudo (neonatal)	Última avaliação (22 meses)	Valores de Referência
Carnitina Livre (µM)	VR	VR	<6dias: 9,13-68,45 >1 ano: 16,41-42,76
C4 (µM)	3,11	2,46	<6dias: 0,00- 0,97 >1 ano: 0,07-0,51
C5 (µM)	VR	1,14	<6dias: 0,00-1,80 >1 ano: 0,04-0,25
C5DC (µM)	1,75	0,30	<6dias: 0,00-0,20 >1 ano: 0,00-0,09
C6 (µM)	1,28	0,34	<6dias: 0,00-0,20 >1 ano: 0,00-0,08
C8 (µM)	6,40	0,44	<6dias: 0,00-0,30 >1 ano: 0,00-0,16
C10 (µM)	2,96	0,73	<6dias: 0,00-0,44 >1 ano: 0,05-0,30
C12 (µM)	2,23	0,75	<6dias: 0,02-0,51 >1 ano: 0,03-0,13
C14 (µM)	3,12	1,04	<6dias: 0,05-0,59 >1 ano: 0,05-0,20
C14.1 (µM)	1,78	0,82	<6dias: 0,01-0,46 >1 ano: 0,03-0,14
C16 (µM)	VR	1,75	<6dias: 0,83-7,99 >1 ano: 0,48-1,71
C16.1 (µM)	VR	0,96	<6dias: 0,00-0,57 >1 ano: 0,03-0,12

Quadro 5: Evolução perfil acilcarnitinas G.L.F

Fonte VR: Valores de Referência Instituto Nacional Ricardo Jorge (2020)

Análises Laboratoriais	1º Internamento	Seguimento (Mínimo-Máximo)	Última avaliação	Valores de Referência
AST (U/L)	VR	55-71	88	22-63
ALT (U/L)	VR	31-79	51	5-45
GGT (U/L)	562	VR	VR	R.N: 13-147 >1 mês: 12-123 > 4 meses: 5-32
CK (U/L)	N.A	129-434	513	5-130
CKmb (ng/mL)	N.A	4,1-27,2	8,6	<5
Troponina (ng/L)	88	5-57,0	5	<0,15
NT-pro-BNP (pg/mL)	814	40-807	52	0-100
Amónia (µmol/L)	102	50-111	52	R.N: 47-80 >1 mês: 15-47
Lactatos (mg/dL)	N.A	14-31	29	<1 ano: 10-21 >1 ano: 7-14
LDH (U/L)	N.A	327-343	NA	170-580

Quadro 6: Evolução resultados laboratoriais G.L.F

Fonte VR: Kliegman, R. M., M.D. Stanton, B., St. Geme, J., Schor, N. F (2016). Nelson Textbook of Pediatrics, 20^a ed: Elsevier.

CASO CLÍNICO 4

D.A.D.T., sexo masculino, nascido a 3 de Julho de 2010, 2º filho pais não consanguíneos.

A mãe G2P2, e apresenta antecedentes de espinha bífida oculta, sinusite, rinite alérgica e fibromialgia. O pai, com 41 anos, não tem antecedentes pessoais relevantes. O D.A.D.T tem um irmão de 13 anos com os diagnósticos de Doença Celíaca, Talassémia Minor e Asma. Desconhece-se a existência de outras doenças de carácter heredofamiliar relevantes.

A gravidez foi vigiada e sem intercorrências durante a gestação, não tendo sido detetadas alterações ecográficas, analíticas ou nos rastreios bioquímicos efetuados. O parto foi eutócico, realizada às 38 semanas e 2 dias no Hospital da área de residência. Ao nascer, apresentou ao primeiro e quinto minutos, índice de Apgar de 10 e 10, respetivamente, não tendo sido necessárias medidas de reanimação. Relativamente à somatometria ao nascer apresentava 2690g de peso [percentil >5].

No 2º dia de vida iniciou síndrome de dificuldade respiratória e hipotonia marcada, tendo sido transferido para a UCIN do HSM às 31 horas de vida. Apresentava acidose metabólica ligeira com lactatos elevados (34 mg/dL) sem hipoglicemia. Ao exame objetivo apresentava-se pálido, polipneico, com tiragem infra-costal, hipotonia axial e hepatomegália palpada cerca de 4cm abaixo do rebordo costal.

Por suspeita de sépsis realizou Ampicilina e Gentamicina do 2º ao 9º dia de vida, contudo os parâmetros de infeção foram sempre negativos, tal como as hemoculturas e a urocultura. Realizou a vacina da Hepatite B no 1º dia de internamento. Realizou rastreio metabólico neonatal alargado no 5º de vida, sugestivos de Acidúria Glutárica tipo II, com elevação das acilcarnitinas C6, C8, C10, C12, C12:1, C14:1, C14, C16:1 (vide quadro 7).

Repetiu a avaliação ao 10º dia de vida, tendo-se verificado alterações concordantes. Foi realizado estudo genético, que analisou os genes ETFDH, ETFA, ETFB, tendo revelado duas mutações no gene ETFDH em heterozigotia, a mutação c.1601C>T e a mutação c.405+3 A>T.

Durante o internamento não ocorreram intercorrências. Realizou-se no 6º dia de vida uma avaliação analítica, na qual se destacou valores aumentados de AST, ALT, CK, CKmb, LDH (vide quadro 8). As restantes análises, incluindo biomarcadores cardíacos encontravam-se dentro dos valores de referência (vide quadro 8).

Verificou-se boa adaptação ao aleitamento materno e a presença de glicémias estáveis e eliminações mantidas. Após melhoria clínica e estudo do caso teve alta ao 17º dia de vida e manteve seguimento e investigação do quadro em consultas no centro de referência de doenças metabólicas do CHULN.

Como estudo complementar da doença, realizou-se ecografia transfontanelar que evidenciou quistos subependimários nos ventrículos laterais, sem outras alterações, tendo estes achados sido confirmados por RMN no 8º dia de vida; ecografia abdominal, renal e vesical que revelou fígado de dimensões discretamente aumentadas, contornos regulares e ecoestrutura moderada e difusamente hiperecogénica por provável esteatose hepática; vias biliares não dilatadas; rins em topografia habitual, de dimensões ligeiramente aumentadas com ligeiro aumento difuso da ecogenicidade do parênquima renal.

Observação em Consultas na Unidade Doenças Metabólicas

No início do seguimento realizado nas consultas foi medicado com riboflavina 25mg 4 vezes por dia e L-carnitina 1,5mL 3 vezes por dia e foi recomendado um plano dietético específico para a doença.

Evidenciou-se até aos 5 anos a presença de hipotonia ligeira global, tendo sido seguido em consultas de Neurodesenvolvimento. Restante desenvolvimento psicomotor e exame objetivo sem alterações. Iniciou diversificação alimentar aos 6 meses, mantendo aleitamento materno. Ocorreu boa progressão dos parâmetros de somatometria.

O D.A.D.T. apresentou ao longo da infância diversos episódios de vômitos pós-prandiais e por vezes incoercíveis, nalguns casos com necessidade de internamento, pelo que iniciou seguimento em consultas de Gastroenterologia. Aos 23 meses foi diagnosticada Doença de Refluxo Gastroesofágico, tendo ocorrido melhoria da sintomatologia ao longo da infância, após início de terapêutica com esomeprazol, sulcralfato e domperidona.

Aos 4 anos foi diagnosticada rinite alérgica e asma em consulta de Imunoalergologia, que mantém até à data. Até aos 9 anos esteve diversas vezes internado, como já referido anteriormente, em contexto de quadro de vômitos incoercíveis, tal como devido a diversas infeções sem episódios de descompensação da doença de base associados.

A última consulta até à data realizou-se aos 9 anos. Verificou-se que se mantinha clinicamente assintomático, sem novos episódios de vômitos ou intercorrências durante o

último ano. Boa progressão dos parâmetros de somatometria [peso de 33,7 Kg (percentil >85), altura 1,37 cm (percentil 85) e IMC 17,95Kg/m² cm (percentil >85), realizando atualmente um plano dietético que inclui consumo de proteínas de 12,7% do VET (valor de referência 8-10% do VET), 66,7% do VET de hidratos de carbono (valor de referência 65-75% do VET) e 20,6% do VET de lípidos (valor de referência 20-25% do VET). Verificou-se bom desenvolvimento psicomotor, frequentando atualmente o 4º ano da escola. A terapêutica que realiza atualmente inclui riboflavina 25mg 4 vezes por dia, levocarnitina 1mL 2 vezes por dia, salmeterol e propionato de fluticasona 125ug 2 vezes por dia, montelukaste 5mg, cetirizina e salbutamol em SOS.

Analticamente, ao longo do seguimento, destacam-se constantes valores aumentados de CK, e LDH. Destaca-se também valores de biomarcadores cardíacos dentro dos valores de referência, apenas pontuais valores borderline de NT-pro-BNP. Para além disso, evidenciaram-se alterações pontuais dos níveis de amónia e lactatos, não associados a descompensações da doença de base. Não se destacam outras alterações relevantes.

As últimas análises, realizadas aos 9 anos de idade, evidenciaram aumento da CK, lactatos e amónia, com níveis de marcadores cardíacos dentro dos valores de referência (vide quadro 8). O último perfil realizado aos 9 anos e 4 meses revelou valores dentro dos valores de referência de carnitina livre, aumento de acilcarnitinas de cadeia média e redução das acilcarnitinas de cadeia longa comparativamente com os níveis no diagnóstico (vide quadro 7).

Análises Laboratoriais	1º estudo (neonatal)	Última avaliação (9 anos e 4 meses)	Valores de Referência
Carnitina Livre (µM)	VR	VR	<6dias: 9,13-68,45 >1 ano: 16,41-42,76
C4 (µM)	VR	3,50	<6dias: 0,00- 0,97 >1 ano: 0,07-0,51
C5 (µM)	VR	0,73	<6dias: 0,00-1,80 >1 ano: 0,04-0,25
C5DC (µM)	VR	0,13	<6dias: 0,00-0,20 >1 ano: 0,00-0,09
C6 (µM)	0,61	1,43	<6dias: 0,00-0,20 >1 ano: 0,00-0,08
C8 (µM)	1,14	3,49	<6dias: 0,00-0,30 >1 ano: 0,00-0,16
C10 (µM)	1,81	6,14	<6dias: 0,00-0,44 >1 ano: 0,05-0,30
C12 (µM)	1,58	1,55	<6dias: 0,02-0,51 >1 ano: 0,03-0,13
C14 (µM)	1,49	0,62	<6dias: 0,05-0,59 >1 ano: 0,05-0,20
C14.1 (µM)	1,11	0,99	<6dias: 0,01-0,46 >1 ano: 0,03-0,14
C16.1 (µM)	0,64	0,44	<6dias: 0,00-0,57 >1 ano: 0,03-0,12

Quadro 7: Evolução resultados perfil acilcarnitinas D.A.D.T

Fonte VR: Valores de Referência Instituto Nacional Ricardo Jorge (2020)

Análises Laboratoriais	1º Internamento	Seguimento (Mínimo-Máximo)	Última avaliação	Valores de Referência
AST (U/L)	92	VR	VR	22-63
ALT (U/L)	112	VR	VR	5-45
GGT (U/L)	VR	VR	VR	R.N: 13-147 >1 mês: 12-123 > 4 meses: 5-32
CK (U/L)	1729	72-475	172	5-130
CKmb (ng/mL)	18,2	VR	VR	<5
Troponina (ng/L)	VR	VR	VR	<0,15
NT-pro-BNP (pg/mL)	N.A	24-110	VR	0-100
Amónia (µmol/L)	N.A	51-89	77	R.N: 47-80 >1 mês: 15-47
Lactatos (mg/dL)	N.A	9-34	22	<1 ano: 10-21 >1 ano: 7-14
LDH (U/L)	2682	VR	NA	170-580

Quadro 8: Evolução resultados laboratoriais D.A.D.T.

Fonte VR: Kliegman, R. M., M.D. Stanton, B., St. Geme, J., Schor, N. F (2016). Nelson Textbook of Pediatrics, 20ª ed: Elsevier.

DISCUSSÃO

A Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases (MADD) é uma doença hereditária do metabolismo que se pode apresentar clinicamente de diversas formas. O curso da doença é variável, podendo ir desde ligeiro e praticamente assintomático, a doença com diversas complicações e descompensações agudas ou até casos de morte súbita ^[1, 6, 11]. Estão descritos na literatura 3 fenótipos clínicos, que caracterizam o início e gravidade da apresentação clínica da doença, contudo parece haver uma maior variabilidade clínica da que é apenas descrita nestes ^[5, 11, 12].

Revisão do Curso Clínico da MADD: Um olhar sobre os Casos Clínicos

Nos casos clínicos apresentados é possível observar diferentes cursos clínicos.

No 1º caso, V.M.S.S., a suspeita de MADD surgiu apenas por alteração do rastreio neonatal alargado, não se tendo verificado, desde o nascimento até à data, qualquer sintoma ou episódio agudo, como hipoglicémias, vômitos, entre outros, compatíveis com a doença. O desenvolvimento estatura-ponderal e psicomotor também decorreu sem alterações.

Perante esta ausência de clínica, pode questionar-se a certeza do diagnóstico de MADD, até porque inicialmente não se encontrou a 2ª mutação da criança. Contudo, o estudo enzimático e o perfil das acilcarnitinas e ácidos gordos livres, confirmaram a redução de atividade enzimática, sendo esta apenas parcial. Para além disso, verificou-se nos exames de imagem a presença de ligeira hepatomegália, compatível com o diagnóstico e alterações pontuais da CK e marcadores cardíacos ao longo do seguimento, o que sugere que V.M.S.S. tenha uma doença subclínica, que se manifeste apenas por alterações laboratoriais e imagiológicas ligeiras sem expressão clínica associada ou com expressão mais tardia.

Conclui-se que, à partida, se trata de uma forma ligeira da doença, tipo 3. É imprevisível se o V.M.S.S. irá tardiamente apresentar clinicamente consequências da doença ou se manterá assintomático. Na forma ligeira da doença, é descrito uma boa resposta à terapêutica com riboflavina ^[11, 12], pelo que a ausência de doença clínica pode estar relacionada com a administração deste fármaco desde os primeiros dias de vida.

Perante este caso surgem algumas questões, entre as quais, que tipo de seguimento devem as crianças com este fenótipo realizar ao longo da vida e que informações e respostas se pode dar às dúvidas dos pais, tendo em conta o impacto emocional e psicológico associado ao diagnóstico de uma doença metabólica que tem um curso imprevisível, mesmo nestas formas ligeiras e que pode levar a complicações súbitas, como descompensações da doença de

base ou até morte súbita sem qualquer indicador clínico ou marcador que preveja tal desfecho [9].

O caso de B.S.D. tem um curso clínico oposto, contudo é um exemplo da importância desta questão abordada. O fenótipo deste caso aparenta ser o tipo 2, tendo um início neonatal, com episódios ligeiros de hipoglicémia. O diagnóstico foi sugerido pelo rastreio metabólico neonatal e confirmado pelos estudos genéticos. Ao longo do seguimento apenas se verificaram 2 descompensações ligeiras da doença de base, sem acidose metabólica ou falência de órgão associadas. Para além disso, no intervalo entre estes episódios, B.S.D. encontrava-se assintomática, com bom desenvolvimento estatural e neurológico. Encontrava-se sem nenhuma alteração clínica na última avaliação realizada aos 24 meses. Aos 26 meses de idade faleceu de morte súbita durante o sono.

Como já foi referido, a morte súbita pode ocorrer por stress do miocárdio e arritmias ventriculares severas, devido ao suprimento bioenergético insuficiente ao coração e efeitos pró-arritmogénicos dos metabolitos lipídicos acumulados [7,9]. Neste caso, é importante realçar as alterações analíticas presentes desde o nascimento e durante os 2 anos de vida. B.S.D. apresentava elevação dos marcadores cardíacos CKmb e troponina. Estes podem sugerir a presença de stress do miocárdio que tenha levado a este curso. Contudo, não há registos de ter sido avaliado o NT-pro-BNP, outro marcador cardíaco importante, nem ecocardiograma ou eletrocardiograma durante o seguimento, nem foi realizada autópsia, pelo que é insuficiente para tirar conclusões.

Apesar disso, é importante salientar que os biomarcadores cardíacos podem ter um papel na identificação dos casos que devem ser seguidos com maior frequência e que devem realizar com mais periodicidade ECG ou ecocardiograma, podendo estar relacionados com o maior risco de morte súbita [9].

No caso do V.M.S.S, apesar da doença ser subclínica e da criança aparentar ter um bom curso da doença, ao observar os biomarcadores cardíacos verifica-se que estão elevados desde o nascimento, mas em cinética descendente. Volta, então, a colocar-se a dúvida do seguimento que crianças com este tipo de fenótipo devem ter, se é possível melhorar e focar mais em alguns aspetos, como avaliações cardíacas mais frequentes nestes casos, e sobre o que se pode transmitir aos pais.

Por outro lado, outro indicador de estabilidade e boa resposta à terapêutica são os valores de carnitinas e acilcarnitinas. Estes, no caso do V.M.S.S, encontravam-se em cinética descendente e no caso da B.S.D permaneceram aumentados durante o seguimento e na última avaliação aos 23 meses, indicando baixa resposta terapêutica.

O caso do G.L.F. é um exemplo claro da forma neonatal severa da doença com malformações congénitas associadas (tipo 1). Apresentou-se nos primeiros dias de vida com episódios de hipoglicémia grave, hiperamoniémia e hipotonia global, com necessidade de internamento em cuidados intensivos. Para além disso, exibia malformações congénitas faciais, que incluíam macrocrania e fonte proeminente e alterações na ecografia transfontanelar consistentes com a presença de quistos subependimários múltiplos bilaterais e vasculopatia lenticuloestriada.

Outro achado importante à nascença, que revela a gravidade da doença do G.L.F, foi a evidência de achados compatíveis com esteatose hepática na ecografia abdominal. Os biomarcadores cardíacos encontravam-se elevados, demonstrando também stress miocárdico.

Ao longo do seguimento verificaram-se diversos internamentos por descompensação da doença de base, por vezes associados a acidose metabólica. Foi necessário a colocação de sonda nasogástrica para alimentação entérica noturna contínua aos 4 meses que levou a perda progressiva da tolerância oral com aumento subsequente da ingestão alimentar por SNG e aos 5 meses iniciou dieta total pastosa/líquida pela sonda por não tolerar alimentação oral. Aos 16 meses foi decidido a colocação de PEG devido à necessidade de alimentação entérica contínua para fazer face ao jejum prolongado da noite e pela falta de tolerância alimentar com necessidade de diversas alterações no plano alimentar e dificuldade na progressão alimentar. Na sequência da gastrostomia aos 24 meses, por intolerância entérica, teve uma descompensação grave da doença associada a acidose metabólica com falência multiorgânica, tendo vindo a falecer.

Para além das diversas descompensações da doença de base ao longo dos 2 anos de vida, G.L.F. apresentava valores constantemente elevados nas provas hepáticas, biomarcadores cardíacos e CK e LDH e perfil de acilcarnitinas e valores de ácidos gordos livres sempre aumentados, demonstrando má resposta à terapêutica e stress miocárdico e metabólico elevado.

Evidencia-se, assim, um curso de doença diferente dos casos anteriores, com grande instabilidade clínica associada sendo previsível um mau prognóstico apesar das medidas terapêuticas e seguimento realizado. Este caso levanta questões associadas sobretudo a medidas preventivas que devem ser realizadas aquando a presença deste fenótipo. O aconselhamento familiar é essencial, sobretudo se os pais desejarem ter mais filhos. Neste caso, os pais já tinham tido uma filha com forma grave da doença, associada a morte súbita no período neonatal, não tendo sido realizado o acompanhamento desta situação numa unidade de referência de doenças metabólicas, nem realizado o estudo genético necessário.

O caso do G.L.F, podia ter sido previsto se tivesse sido realizado um estudo mais exaustivo. Perante uma criança que nasce com a forma neonatal severa de Acidúria Glutárica tipo II, é sabido que o prognóstico é mau e a resposta à terapêutica é baixa, não sendo possível melhorar a qualidade de vida da criança nem aligeirar a apresentação clínica permitindo o bom desenvolvimento ponderal e neurológico. Logo, devem ser tomadas medidas preventivas que passam pelo aconselhamento familiar e estudo genético. É igualmente importante informar os pais cedo acerca do mau prognóstico da doença nestes casos e sobre a limitação da eficácia das medidas de suporte e terapêutica que podem ser oferecidos.

O último caso citado demonstra a variabilidade do curso clínico e prognóstico que a MADD pode apresentar, ressaltando de novo a falta de indicadores que existem na doença para distinguir os casos que terão bom prognóstico e resposta à terapêutica dos casos que necessitam de seguimento mais frequente e maior apoio familiar ^[7,9]. D.A.D.T. apresentou à nascença um quadro semelhante ao do caso anterior, com acidose metabólica nos primeiros dias de vida, esteatose hepática evidenciada na ecografia abdominal e hipotonia global, correspondendo a forma severa neonatal da doença, mas sem malformações congénitas.

Apesar destas formas estarem associadas a um mau prognóstico, ao longo do seguimento verificou-se resolução da hipotonia global, boa evolução estatura-ponderal e do desenvolvimento psico-motor, não tendo ocorrido nenhum episódio de descompensação da doença de base até aos seus 9 anos de idade, tendo-se verificado apenas alguns episódios de vômitos pós-prandiais que posteriormente foram enquadrados no diagnóstico de Doença de Refluxo Gastroesofágico.

Analiticamente, destaca-se como diferente a presença de biomarcadores cardíacos dentro dos valores de referência e alterações pontuais borderline dos níveis de NT-pro-BNP, o que pode sugerir ausência de stress miocárdico, ao contrário do caso anterior. Por outro lado,

os valores de ácidos gordos livres e acilcarnitinas mantiveram-se elevados durante quase todo o seguimento e na última avaliação realizada, o que não vai de encontro à estabilidade clínica da criança, aparentando ter desenvolvido doença subclínica tal como o primeiro caso. Não é possível concluir se é um caso com boa resposta à terapêutica, pois apesar de clinicamente se encontrar estável e sem manifestações da doença, ao contrário do 1º caso, não apresenta normalização dos valores de metabolitos tóxicos associados à doença, apesar de se revelar melhoria em comparação com os valores do rastreio. Torna-se difícil, tal como no 1º caso, perceber qual será a evolução do D.A.D.T. e que indicadores podem ajudar a prever o curso clínico e as medidas terapêuticas e de seguimento ideais neste caso.

Variabilidade do curso clínico da MADD: perspectiva bioquímica e genética

Em suma, é importante tentar compreender a variabilidade clínica da MADD, perceber o que está na base e pode justificar os diferentes cursos clínicos que a doença apresenta e que marcadores podem eventualmente vir a ser utilizados de forma a que seja possível prever melhor a gravidade de cada caso e o seguimento que deve ser realizado para se conseguir evitar desfechos inesperados. Pode-se tentar compreender estas questões perante uma perspectiva bioquímica e analítica ou numa perspectiva genética e molecular.

Numa perspectiva bioquímica e analítica, trata-se do que foi referido anteriormente, ou seja, a importância que o perfil de elevação dos marcadores cardíacos e perfil de aumento das acilcarnitinas podem ter na previsão do curso clínico da doença e como podem ser relevantes no seguimento dos casos de forma a acompanhar de forma mais rigorosa os que são mais suscetíveis ao desenvolvimento de um desfecho fatal.

Por outro lado, numa perspectiva genética e molecular, é referido que o gene ETFDH está em princípio associado a formas menos severas e mais tardias da doença, ao contrário dos genes ETFA e ETFB que resultam no fenótipo 1 ou 2 ^[5]. Contudo, os 4 casos apresentados têm origem em mutações distintas do gene ETFDH e é evidenciado um amplo espectro de apresentação clínica e curso prognóstico. Esta variedade pode estar relacionada com o tipo de mutação, tendo já sido descrito que mutações missense conferem um fenótipo mais severo ^[5], logo, nos casos em que ocorre deleção, à partida esta estará associada a pior apresentação que a conferida pela troca de nucleótidos (como acontece nos casos descritos em que o caso mais grave (terceiro) apresenta uma deleção num dos alelos).

Para além disso, pensa-se que a gravidade clínica e resposta à riboflavina possa depender do tipo de mutações envolvidas. Tem vindo a ser descrito na literatura casos com

mutações heterozigóticas, que conferem um curso menos graves (tipo 3) devido à presença de um dos alelos/ variantes ser respondedor à riboflavina e conferir um fenótipo menos grave ^[16]. Os doentes portadores de uma mutação grave num dos alelos podem reverter para um fenótipo mais ligeiro através do equilíbrio conferido por uma mutação discreta no outro alelo ^[17]. Ou seja, apesar de uma das mutações poder afetar a estabilidade ou função da proteína, esta pode ser compensada pelo outro alelo com uma mutação que não confere estas alterações tão severas. Contudo, esta instabilidade e perda de função da proteína que é atenuada pelo balanço dos alelos mutados em heterozigotia, pode facilmente, em circunstâncias de stress catabólico ou durante uma intercorrência, destacar-se e a doença reverter para uma forma severa e com mau prognóstico ^[17].

Assim, esta teoria descrita na literatura pode justificar em parte a existência de formas ligeiras da doença e com aparente bom curso prognóstico, que, perante uma situação de desequilíbrio perpetuado por aumento do stress metabólico, podem reverter rapidamente para um desfecho fatal inesperado. Esta hipótese pode ser observada comparando o caso da B.S.D. com o caso do D.A.D.T., pois os dois apresentam a mesma mutação- c.1601C>T-, contudo a B.S.D. apresentou um desfecho fatal súbito enquanto o D.A.D.T. apresenta, até à data, um curso estável da doença. Seria importante estudar e descrever de forma mais pormenorizada uma correlação entre a variabilidade clínica e as alterações genéticas, de forma a ser possível prever os casos mais predispostos a um mau prognóstico perante uma situação de stress catabólico ou intercorrência aguda.

Morte súbita na Acidúria Glutárica II

A etiologia da morte súbita não é claramente conhecida, mas alguns mecanismos têm sido propostos na bibliografia ^[7, 9, 18, 19]. Entre eles, o principal é o envolvimento cardíaco presente nesta doença, consequência do insuficiente suprimento bioenergético ao coração, que depende muito da energia fornecida pelos ácidos gordos, podendo a privação de energia contribuir para o desenvolvimento de cardiomiopatia metabólica, e devido aos efeitos pró-arritmogénicos e tóxicos dos metabolitos lipídicos, tendo já sido demonstrado que podem provocar alterações nas propriedades da membrana fosfolipídica do sarcolema ou nos seus canais iónicos, como da bomba Na⁺/ K⁺ ATPase, causando alterações eletrofisiológicas semelhantes à observada na isquemia aguda do miocárdio. Sendo assim, estes efeitos podem levar à ocorrência de arritmias ventriculares severas, o que resulta em morte súbita. Foi evidenciado que a maioria das crianças que tinham sofrido destes eventos agudos não apresentavam alterações no ecocardiograma realizado no seguimento, sugerindo que estas

alterações podem passar despercebidas nos exames aconselhados realizar ao longo do seguimento [9, 18, 19].

Por outro lado, um mecanismo complementar proposto para a morte súbita nestes doentes é o aumento do risco cardiovascular associado à esteatose hepática que estas crianças podem desenvolver ou apresentar desde a nascença [20, 21]. Tem sido proposto a substituição do tecido miocárdico por tecido adiposo ou fibro-adiposo ao nível do ventrículo, sobretudo ao nível da cavidade direita do coração nestes doentes - miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito, com consequente desenvolvimento de instabilidade elétrica e taquiarritmias ventriculares. Estas alterações patológicas podem não dar sintomas até ocorrer morte súbita e podem não apresentar achados nos exames cardíacos realizados no seguimento desta doença, sendo necessário outros exames imagiológicos como a Ressonância Magnética.

Assim, a morte na Acidúria Glutárica tipo II pode ocorrer como evento súbito ou no contexto de uma descompensação metabólica com falência orgânica [9]. O segundo caso representa o contexto de falecimento do G.L.F., enquanto o primeiro representa o da B.S.D.. Contudo, estes dois contextos- o caso da B.S.D e G.L.F.- podem ter alguns mecanismos compartilhados. O G.L.F apresentava esteatose hepática severa desde a nascença. Apesar da sua morte ter ocorrido no contexto de falência multiorgânica, os mecanismos anteriormente apresentados podem contribuir para uma maior suscetibilidade cardíaca em eventos de stress metabólico.

Tratamento e Seguimento da MADD

A acidúria Glutárica tipo II é atualmente diagnosticada precocemente devido ao rastreio metabólico neonatal, permitindo, desta forma, um seguimento e implementação de medidas terapêuticas logo cedo no curso da doença [9]. O tratamento deve incluir medidas dietéticas, prevenindo períodos de jejum e assegurar o aporte de calorias suficientes nos períodos de stress metabólico, medidas sintomáticas e farmacológicas [3,4]. A função do tratamento é impedir a acumulação de metabolitos tóxicos impedindo o jejum e promovendo as vias de desintoxicação- carnitina e riboflavina (precursor da FAD). Recomenda-se que o seguimento seja periódico (mensal se <1 ano e trimestral se >1 ano) em consultas de Doenças Metabólicas, dando ênfase a dados que permitam perceber o curso da doença e a possibilidade de vir a desenvolver complicações. Para além disso, deve avaliar-se os parâmetros de CK, CK-mb, Troponina, AST, ALT, GGT e perfil de acilcarnitinas, tal como realizar uma avaliação cardiológica anualmente (ECG) [6].

Apesar do diagnóstico e intervenção precoces e do seguimento periódico, como já foi referido, tem vindo a verificar-se na literatura que em alguns casos, as crianças podem apresentar um curso com eventos ameaçadores à vida, como falência orgânica e descompensações metabólicas, e morte súbita. Isto ocorre devido ao stress metabólicos e alterações nos órgãos alvo, como é o caso da esteatose hepática e cardiomiopatia, que estão, muitas vezes, presentes desde a nascença e vão agravando com a exposição aos metabolitos tóxicos e por falta de suplemento bioenergético [9, 7, 19, 20, 21].

Assim sendo, seria importante a realização de estudos de forma a perceber que biomarcadores, exames imagiológicos ou histopatológicos com melhor acuidade podiam ser utilizados no seguimento desta doença de forma a dar um melhor apoio à família e perceber como prevenir alguns destes desfechos. Igualmente importante, seria a descoberta de estratégias terapêuticas mais adequadas a cada caso específico uma vez que existe um grande espectro de apresentações clínicas e cursos da doença e apenas uma parte responde à terapêutica descrita atualmente na literatura. Novas terapêuticas têm sido desenvolvidas, como é o caso da D, L-3-hidroxitirato, em que se observou um efeito benéfico na função cardíaca, contudo é necessário um estudo mais aprofundado e alargado [22].

É importante referir a limitação de algumas conclusões retiradas, devido à falta de acesso a dados completos sobre os casos clínicos, ao número limitado dos casos que são apresentados e avaliados neste artigo e à incongruência existente entre valores de referência analíticos entre diferentes laboratórios e literatura.

CONCLUSÃO

A Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases é uma doença com um amplo espectro clínico e que pode ter como complicações o desenvolvimento de condições ameaçadoras à vida como perturbação da condução cardíaca, cardiomiopatia, esteatose hepática, falência multiorgânica associada a descompensação metabólica aguda e morte súbita. É, assim, importante garantir um seguimento correto e multidisciplinar.

Embora seja possível o diagnóstico precoce através do rastreio neonatal alargado, a realização do seguimento e terapêutica atualmente recomendados e descritos na literatura por vezes não impedem o desenvolvimento das complicações anteriormente referidas. Para além disso, existem poucos estudos sobre possíveis indicadores clínicos, laboratoriais ou imagiológicos que permitam identificar os casos de pior prognóstico e prevenir as complicações.

Assim sendo, seria importante a realização de estudos de forma a identificar melhores biomarcadores da doença, tal como descobrir novas estratégias terapêuticas mais adequadas a cada caso, uma vez que as formas com pior prognóstico não respondem à disponível.

Por fim, é essencial uma maior compreensão sobre o global da doença, incluindo a fisiopatologia, manifestações e curso clínico, para garantir um excelente aconselhamento e apoio familiar tendo em conta a vulnerabilidade, impacto na qualidade de vida e emocional associado a uma doença metabólica com curso imprevisível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dr. ^a Patrícia Janeiro por todo o apoio, pela sua enorme dedicação e incentivo, por todos os conhecimentos que me ajudou a adquirir, por me ter sempre desafiado e incentivado a pensar sobre os 4 casos pediátricos e por me ter sensibilizado para as Doenças Metabólicas Pediátricas.

Agradeço aos meus pais o apoio incondicional, sem o qual não teria realizado este trabalho.

Agradeço aos amigos com os quais partilhei esta caminhada e que sempre me motivaram.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Grünert, S. C. (2014). Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9,(117),1-8.
- 2- Chanprasert, S., & Craigen, W. J. (2017). Mitochondrial Disorders Causing Cardioskeletal Myopathies in Childhood. In: J. Jefferies, B. C. Blaxall, J. Robbins, J. A. Towbin (Eds), *Cardioskeletal Myopathies in Children and Young Adults*.. (pp. 251-264),1^a ed: Elsevier.
- 3- Djouadi, F., Bastin, J. (2019). Mitochondrial Genetic Disorders: Cell Signaling and Pharmacological Therapies. *Cells*, 8, (289).
- 4- Moczulski, D., Majak, I., & Mamczur, D. (2009). An Overview of β -Oxidation Disorders. *Postepy Hig Med Dosw*, 63, 266–277.
- 5- Saral, N., Aksungar, F., & Serteser, M. (2019). Simplified Approach to Glutaric Acidurias: A Mini-Review. *Journal of Rare Diseases Research & Treatment*,4(1),66–70.
- 6- Peña Quintana L., Sanjurjo Crespo P. (2014). Alteraciones de la β -oxidación y del sistema carnitina. In: P. Sanjurjo, A. Baldellou, (Eds), *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias* (pp. 5992-626), 4.^a ed. Madrid: Ergon.
- 7- Angle, B., & Burton, B. K. (2008). Risk of sudden death and acute life-threatening events in patients with glutaric acidemia type II. *Molecular Genetics and Metabolism*, 93(1), 36–39.
- 8- Sim, K. G., Hammond, J., & Wilcken, B. (2002). Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid β -oxidation disorders. *Clinica Chimica Acta*, 323(1–2), 37–58.
- 9- Janeiro, P., Jotta, R., Ramos, R., Florindo, C., Ventura, F. V., Vilarinho, L., Tavares de Almeida, I., & Gaspar, A. (2019). Follow-up of fatty acid β -oxidation disorders in expanded newborn screening era. *European Journal of Pediatrics*, 178(3), 387–394.
- 10- Al-Essa, M. A., Rashed, M. S., Bakheet, S. M., Patay, Z. J., & Ozand, P. T. (2000). Glutaric aciduria type II: Observations in seven patients with neonatal- and late-onset disease. *Journal of Perinatology*, 20(2), 120–128.
- 11- Merritt, J. L., & Gallagher, R. C. (2018). Inborn Errors of Carbohydrate, Ammonia, Amino Acid, and Organic Acid Metabolism. In: C.Gleason, S. Juul, (Eds), *Avery's Diseases of the Newborn* (pp. 230-252), 10^a ed: Elsevier.
- 12- Jones, P. M, Bennett, M. J. (2017). Disorders of mitochondrial fatty acid β -oxidation. In: U. Garg, L. D. Smith, (Eds), *Biomarkers in Inborn Errors of Metabolism* (pp. 99-100), 1^a ed: Elsevier.

- 13- Horvath, R. (2012). Update on clinical aspects and treatment of selected vitamin-responsive disorders II (riboflavin and CoQ10). *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 35(4), 679–687.
- 14- Lund, A. M., Skovby, F., Vestergaard, H., Christensen, M., & Christensen, E. (2010). Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(5), 495–500.
- 15- Mooy, P. D., Przyrembel H., Giesberts M.A., Scholte H.R., Blom W., van Gelderen H.H. (1984). Glutaric aciduria type II: treatment with riboflavine, carnitine and insulin. *European Journal of Pediatrics*, 143 (2), 92-95.
- 16- Van der Westhuizen, F. H., Smutsb, I., Honeyc, E., Louwa, R., Schoonena, M., Joncka, L., Dercksen, M. (2018). A novel mutation in ETFDH manifesting as severe neonatal-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of the Neurological Sciences* 384, 121–125.
- 17- Henriques, B. J., Lucas, T. G., Martins, E., Gaspar, A., Bandeira, A., Nogueira, C., Brandão, O., Rocha, H., Vilarinho, L. Gomes, C. G. (2019). Molecular and Clinical Investigations on Portuguese Patients with Multiple acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Current Molecular Medicine*, 19, 1-7.
- 18- Bonnet, D., Martin, D., De Lonlay, P., Villain, E., Jouvett, P., Rabier, D., Brivet, M., & Saudubray, J. M. (1999). Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation*, 100(22), 2248–2253.
- 19- Marín-García, J., & Goldenthal, M. J. (2002). Understanding the impact of mitochondrial defects in cardiovascular disease: A review. *Journal of Cardiac Failure*, 8(5), 347–361.
- 20- Xu, K.X. (2004). Right Ventricular Fatty Replacement As The Possible Missing Link Between Fatty Liver And Sudden Death. *Medical Hypotheses and Research*, 1, 253-260.
- 21- Ameri, M., Mehrpisheh, S., Memarian, A., & Balvayeh, P. (2016). Sudden death due to association between NAFLD and cardiovascular changes in a 37-year-Old Man: A case report. *Acta Medica Iranica*, 54(4), 283–285.
- 22- van Rijt, W.J., Jager, E.A., Allersma, D.P., Aktuğlu Zeybek, A.Ç., Bhattacharya, K., Debray, F.G., Ellaway, C.J., Gautschi, M., Geraghty, M.T., Gil-Ortega, D., Larson, A.A., Moore, F., Morava, E., Morris, A.A., Oishi, K., Schiff, M., Scholl-Bürgi, S., Tchan, M.C., Vockley, J., Witters, P., Wortmann, S.B., van Spronsen, F., Van Hove, J.L.K., Derks, T.G.J., (2020). Efficacy and safety of D,L-3-hydroxybutyrate (D,L-3-HB) treatment in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Genetics in Medicine*, 22, 908–916